

**GUIDELINES/WYTYCZNE**

# Wprowadzenie do postępowania w nadwrażliwości na leki

## Wytyczne Sekcji Nadwrażliwości na Leki Polskiego Towarzystwa Alergologicznego

### Introduction to management of drug hypersensitivity

#### Guidelines of the Section of Drug Hypersensitivity of the Polish Society of Allergology

Marek L. Kowalski<sup>1</sup>, Grażyna Bochenek<sup>2</sup>, Anna Bodzenta-Łukaszyk<sup>3</sup>, Joanna Glück<sup>4</sup>, Michał Kurek<sup>5</sup>, Marita Nittner-Marszalska<sup>6</sup>, Grzegorz Porębski<sup>7</sup>, Iwona Poziomkowska-Gęsicka<sup>5</sup>, Barbara Rymarczyk<sup>4</sup>, Grażyna Sławeta<sup>8</sup>, Małgorzata Wiśniewska<sup>9</sup>, Joanna Makowska<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>2</sup>Klinika Pulmonologii, II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Prof. Andrzeja Szczeklika, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum* w Krakowie

<sup>3</sup>Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>5</sup>Zakład Alergologii Klinicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

<sup>6</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>7</sup>Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum* w Krakowie

<sup>8</sup>Poradnia Alergologiczna i Poradnia Alergologiczna dla Dzieci w Starachowicach

<sup>9</sup>Poradnia Alergologiczna, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 2 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

<sup>10</sup>Klinika Reumatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

**STRESZCZENIE**

Reakcje nadwrażliwości na leki stanowią wyzwanie w praktyce alergologicznej. Ze względu na mnogość objawów, jakie mogą wywołać, oraz różny patomechanizm reakcji w diagnostyce konieczne jest zrozumienie mechanizmów immunologicznych i wnioskowania przyczynowo-skutkowego. Dodatkowo nowe grupy leków wprowadzane do terapii, tzw. leki biologiczne, mogą być przyczyną nowych reakcji nadwrażliwości. Podstawą diagnostyki nadwrażliwości na leki pozostaje dokładnie zebrany wywiad, który pozwala na wybór dalszych metod diagnostycznych. W przypadku potwierdzenia reakcji nadwrażliwości głównym zadaniem lekarza alergologa jest wytypowanie leków bezpiecznych (najczęściej na podstawie próby tolerancji) lub też wywołanie stanu tolerancji (metodą desensytyzacji), jeżeli leku nie można zastąpić innym.

**SŁOWA KLUCZOWE**

nadwrażliwość na leki, diagnostyka, bezpieczne leki, desensytyzacja.

## ABSTRACT

Drug hypersensitivity reactions are a real challenge for allergologist practitioners. Variety of symptoms evoked by drugs and different pathomechanisms of the reactions make the diagnosis sometimes very difficult and the clinical thinking requires deep understanding of underlying immunological pathomechanisms. Moreover the new drug classes introduced to the treatment are evoking novel types of hypersensitivity reactions. The detailed clinical history is crucial to choose the proper way of further testing. In the case of confirmation of hypersensitivity reaction, the further step is to find the safe alternatives for culprit drug to desensitize the patient (if the culprit drug is unchangeable).

## KEY WORDS

drug hypersensitivity, diagnostics, safe drugs, desensitization.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. Marek L. Kowalski, Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź, tel.: +48 42 675 73 09, e-mail: Marek.Kowalski@csk.umed.pl

## WSTĘP

Niepożądane działania leków występują u ok. 10% osób w populacji ogólnej i są przyczyną 6,5% hospitalizacji [1], a 15% pacjentów musi dłużej przebywać w szpitalu ze względu na wystąpienie powikłań farmakoterapii [1]. Niepożądane reakcje polekowe (NRP) stanowią istotne zagrożenie dla życia chorych. W badaniach norweskich oszacowano, że nawet 18% zgonów w trakcie hospitalizacji jest wynikiem reakcji niepożądanych po farmakoterapii.

Niepożądane reakcje polekowe są najczęściej możliwe do przewidzenia, gdyż wynikają z farmakologicznego działania substancji czynnej i powstają na skutek przedawkowania, interakcji z innymi preparatami lub nieuwzględnienia zaburzonego metabolizmu bądź wydalania leku, np. u pacjentów z chorobą wątroby lub nerek.

Reakcje nadwrażliwości na leki, które znajdują się w kręgu zainteresowań i kompetencji alergologów, choć stanowią nie więcej niż 6–10% działań niepożądanych, cechują się wysoką chorobowością. Stanowią jedną z najczęstszych przyczyn wstrząsu anafilaktycznego i odpowiadają za prawie 40% związanych z nim zgonów [1]. Najczęściej reakcję nadwrażliwości wywołują niesteroidowe leki przeciwzapalne i antybiotyki [2].

Światowa Organizacja Zdrowia zdefiniowała niepożądaną reakcję polekową (*adverse drug reaction*) jako „każde niekorzystne i niezamierzone działanie produktu leczniczego występujące po jego podaniu w dawce zalecanej u ludzi w celach profilaktycznych, diagnostycznych lub leczniczych” [3].

Niepożądane działania leków dzieli się na:

- 1) reakcje wynikające ze znanych właściwości farmakologicznych, najczęściej zależne od dawki i występujące u większości osób przyjmujących lek – są one zatem możliwe do przewidzenia (tzw. typ A), np. przedawkowanie lub interakcje z innymi substancjami;
- 2) reakcje nadwrażliwości – występujące tylko u osób podatnych, zwykle już po niewielkiej dawce leku, z reguły nieprzewidywalne, bo niezależne od właściwości farmakologicznych i często pojawiające się już po niewielkiej dawce leku (tzw. typ B). Według dokumentu ICON (*International Consensus on Drug Allergy*) Europejskiej Akademii Alergii i Immunologii Klinicznej (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology* – EAACI) reakcje nadwrażliwości na lek (*drug hypersensitivity reactions* – DHR) to polekowe reakcje niepożądane, których obraz kliniczny przypomina reakcję alergiczną [4].

Poniższe wytyczne PTA obejmują postępowanie w przypadku niepożądanych reakcji typu B, czyli nadwrażliwości na leki.

## REAKCJE NADWRAŻLIWOŚCI (NIEPOŻĄDANE REAKCJE TYPU B)

Nadwrażliwość na leki, w odróżnieniu od reakcji typu A, występuje znacznie rzadziej i jest trudna do przewidzenia, ponieważ zależy od indywidualnych cech pacjenta, znanych i możliwych do zbadania tylko w przypadku niektórych reakcji. Niepożądana reakcja typu B może pojawić się już po niewielkiej dawce leku (poniżej terapeutycznej) i może być niezależna od farmakolo-

gicznego mechanizmu jego działania. Jednak niektóre reakcje nadwrażliwości mogą u poszczególnych osób wystąpić dopiero po podaniu większych, terapeutycznych dawek leku, a ich patomechanizm może być ściśle związany z działaniem farmakologicznym – przykładem jest nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Oszacowanie zależności przyczynowo-skutkowej pomiędzy przyjętym lekiem a objawami niepożądanymi stanowi tylko pierwszy etap postępowania lekarskiego. Konieczne jest zwykle zastosowanie dodatkowych metod diagnostycznych w celu potwierdzenia charakteru reakcji (reakcja niepożądana typu A lub nadwrażliwość) oraz czynnika przyczynowego.

## EPIDEMIOLOGIA REAKCJI NADWRAŻLIWOŚCI NA LEKI

Niepożądane reakcje polekowe, które dotyczą niemal 1/10 populacji ogólnej, są przyczyną 3–6% wszystkich hospitalizacji i występują u 10–15% osób przebywających w szpitalu [5]. Do tej pory zaprezentowano niewiele badań szacujących częstość występowania nadwrażliwości (w tym alergii) na preparaty medyczne. W większości publikacji monitorowane są tylko postacie skórne nadwrażliwości lub badacze koncentrują się jedynie na wybranych grupach leków. W 6-miesięcznym badaniu prospektywnym z Francji częstość występowania niepożądanych reakcji skórnych wynosiła 3,6 na 1000 hospitalizacji. Spośród tych pacjentów 57% miało wysypkę, 8% erytrodermię, 2% zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczną nekrolizę naskórka (*Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis* – SJS/TEN). Reakcje nadwrażliwości często były związane z infekcją wirusem HIV (19%), chorobami tkanki łącznej (10%) i wirusowym zapaleniem wątroby (12%).

### ANAFILAKSJA WYWOŁANA PRZEZ LEKI

Częstość występowania anafilaksji szacuje się na 8–50/100 000 osobolat, a ryzyko w trakcie życia wynosi 0,05–2%. Do najczęstszych leków wywołujących anafilaksję należą: penicyliny, leki podawane w trakcie operacji, NLPZ oraz środki kontrastowe.

### CIĘŻKIE REAKCJE SKÓRNE POLEKOWE (SEVERE CUTANEOUS ADVERSE REACTIONS)

Szacowana częstość występowania SJS/TEN wynosi 1,4–6/1 000 000 osobolat. Śmiertelność w SJS/TEN wynosi 30%, a w przypadku TEN nawet 50%. Europejski Rejestr SCAR podaje, że czas od przyjęcia leku do wystąpienia reakcji to zwykle 4 tygodnie, a najczęstszymi preparatami wywołującymi były: karbamazepina, kotrimoksazol, al-

lopurynol, fenytoina, fenobarbital i oksykamy [6]. Z kolei najczęstszymi lekami wywołującymi ostrą uogólnioną osutkę krostkową (*acute generalized exanthematous pustulosis* – AGEP) były aminopenicyliny, chinolony, hydroksychlorochina oraz diltiazem. Antybiotyki, leki przeciwpadaczkowe i zioła chińskie były najczęstszą przyczyną polekowej reakcji z eozynofilią i objawami ogólnymi (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS) [6].

## CZYNNIKI RYZYKA WYSTĄPIENIA REAKCJI NADWRAŻLIWOŚCI (TAB. 1)

Zwiększone ryzyko pojawienia się reakcji nadwrażliwości na leki może mieć charakter ogólny (dotyczyć wszystkich lub większości leków) lub dotyczyć konkretnego leku lub grupy leków (np. nadwrażliwość na NLPZ u chorych z astmą i polipami).

Wśród czynników ryzyka reakcji nadwrażliwości na leki można wyróżnić:

- czynniki zależne od leku, np. sposób podania, schemat terapii,
- czynniki osobnicze, np. choroby współistniejące i czynniki genetyczne.

## TYPY REAKCJI NADWRAŻLIWOŚCI NA LEKI

Podziały reakcji nadwrażliwości na leki opierają się na takich kryteriach, jak: lokalizacja narządowa, charakter poszczególnych objawów, czas ich pojawiania się, mechanizm lub typ możliwej reakcji alergicznej.

1. Podziały oparte na kryteriach klinicznych – opisują lokalizację narządową objawów (np. skórne, oddechowe)

**TABELA 1.** Czynniki ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości na leki

<p><b>Zależne od leku:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• droga podania – parenteralna</li> <li>• duża masa cząsteczkowa leku</li> <li>• sposób podawania – leki podawane wielokrotnie, z przerwami pomiędzy kolejnymi podaniami</li> </ul>
<p><b>Zależne od pacjenta:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• płeć żeńska</li> <li>• choroby współistniejące, np. toczень</li> <li>• atopia – w przypadku niektórych typów nadwrażliwości na NLPZ</li> <li>• zakażenia (infekcja HIV, infekcja EBV, HHV6)</li> <li>• czynniki genetyczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>– HLA B*5701 – większe prawdopodobieństwo reakcji nadwrażliwości po zastosowaniu abakawiru</li> <li>– HLA B*1502, HLA A*3101 – związek z reakcjami nadwrażliwości po zastosowaniu karbamazepiny</li> <li>– HLA B*5801 – większe prawdopodobieństwo reakcji nadwrażliwości po zastosowaniu allopurynolu</li> </ul> </li> </ul>

we, hematologiczne, uogólnione) oraz ich charakter (np. pokrzywka, wyprysk, duszność, trombocytopenia, zapalenie naczyń, zapalenie nerek, wstrząs, SJS).

2. Podziały oparte na kryterium czasu pojawiania się objawów – uwzględniają dynamikę występowania objawów klinicznych po ekspozycji na lek. Umożliwiają wyróżnienie reakcji natychmiastowych (< 1 godziny) i opóźnionych (> 24 godzin) lub natychmiastowych (< 1 godziny), przyspieszonych (< 6 godzin) i opóźnionych (> 24 godzin) [4].
3. Podział ze względu na mechanizm – nadwrażliwość na leki (reakcja typu B) zgodnie z nazewnictwem EAACI/WAO [7] można podzielić na dwie grupy:
  - alergiczną (alergia na lek) – gdy podejrzewa się lub można potwierdzić reakcję immunologiczną (IgE-zależną lub IgE-niezależną, w której biorą udział np. limfocyty T); potwierdzenie mechanizmu immunologicznego czasem nastrocza problemów, ponieważ leki są często haptenami;
  - niealergiczną – gdy nie można udokumentować mechanizmu immunologicznego lub gdy stwierdza się inny mechanizm reakcji (dawniej nazywana rzekomoalergiczną, anafilaktoidalną, reakcją idiosynkrazji lub nietolerancją leku).

## PATOGENEZA REAKCJI NADWRAŻLIWOŚCI

Znajomość mechanizmów odpowiedzialnych za wystąpienie reakcji nadwrażliwości na dany lek jest warunkiem podjęcia przez lekarza alergologa decyzji o zastosowaniu odpowiedniej metody diagnostycznej w celu potwierdzenia związku przyczynowo-skutkowego między lekiem a zaistniałą reakcją nadwrażliwości.

### ALERGIA NA LEKI

Jeżeli objawy nadwrażliwości są wywołane przez reakcje immunologiczne, mówimy wówczas o alergii na leki, nadwrażliwości immunologicznej lub nadwrażliwości alergicznej (te trzy pojęcia są synonimami). Warunkiem wystąpienia alergii na leki jest obecność u pacjenta swoistych w stosunku do danego leku przeciwciał (najczęściej klasy IgE) lub swoistych limfocytów T, które po rozpoznaniu leku lub jednego z jego metabolitów aktywują reakcję immunologiczną. Reakcje o charakterze alergicznym dzielimy ze względu na mechanizm immunologiczny, stosując podział wg klasyfikacji Gella i Coombsa, na: klasyczne (typy I–IV) i zmodyfikowane (typy I–IVa, IVb, IVc, IVd) [4] (tab. 2).

TABELA 2. Klasyfikacja alergii na leki ze względu na mechanizm immunologiczny

Typ	Elementy układu immunologicznego zaangażowane w rozwój reakcji nadwrażliwości	Patofizjologia	Objawy kliniczne	Typowa chronologia reakcji
I	IgE	degranulacja komórek tucznych i bazofilów	wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, skurcz oskrzeli	w ciągu 1–6 godzin od podania ostatniej dawki leku
II	IgG i dopełniacz	cytotoksyczność zależna od IgG i dopełniacza	cytopenia	5–15 dni po wprowadzeniu leczenia
III	IgM lub IgG i dopełniacz lub FcR	odkładanie kompleksów immunologicznych	choroba posurowicza, pokrzywka, zapalenie naczyń	7–8 dni po wdrożeniu leczenia dla choroby posurowicznej lub pokrzywki, 7–21 dni po wdrożeniu leczenia dla zapalenia naczyń
IVa	Th1 (IFN- $\gamma$ )	zapalenie monocytowe	wyprysk kontaktowy	1–21 dni po wprowadzeniu leczenia
IVb	Th2 (IL-4 i IL-5)	zapalenie eozynofilowe	osutka plamisto-grudkowa, DRESS	od 1 do kilkunastu dni po wdrożeniu leczenia dla osutki plamisto-grudkowej, 2–6 tygodni po wdrożeniu leczenia dla DRESS
IVc	limfocyty T cytotoksyczne (perforyna, granzymy B, FasL)	śmierć keratynocytów mediowana przez limfocyty CD4+ lub CD8+	osutka plamisto-grudkowa, SJS/TEN, osutka krostkowa	1–2 dni po wdrożeniu leczenia dla osutki plamisto-grudkowej, 4–28 dni po wdrożeniu leczenia dla SJS/TEN
IVd	limfocyty T (IL-8/CXCL8)	zapalenie neutrofilowe	ostra uogólniona osutka krostkowa	typowo 1–2 dni po wdrożeniu leczenia (lub czasem po dłuższym okresie)

W praktyce częściej stosuje się następujący uproszczony podział reakcji alergicznych na leki w zależności od czasu wystąpienia i domniemanych mechanizmów immunologicznych.

- Natychmiastowe reakcje nadwrażliwości na leki (*immediate DHRs*) są wynikiem produkcji przeciwciał klasy IgE przez swoiste antygenowo limfocyty B. Przeciwciała te wiążą się następnie ze swoistymi receptorami (Fcε) na powierzchni komórek tucznych i bazofilów. W trakcie kolejnej ekspozycji na lek antygen (najczęściej połączony z białkiem i tworzący kompleks haptenu–białko) mostkuje przeciwciała IgE na powierzchni komórek tucznych i/lub bazofilów, pobudzając uwalnianie z nich mediatorów preformowanych (np. histaminy, tryptazy, niektórych cytokin, takich jak TNF-α) oraz produkcję nowych mediatorów (np. leukotrienów, prostaglandyn, kinin czy cytokin).
- Nienatychmiastowe (opóźnione) alergiczne reakcje nadwrażliwości na leki (*non-immediate allergic DHRs*) są zazwyczaj mediowane przez limfocyty T posiadające na powierzchni receptor TCR, swoisty dla uczulającego leku. Zgodnie z hipotezą haptenu (*hapten hypothesis*), aby nastąpiła reakcja, lek powinien mieć cechy haptenu i łączyć się nieodwracalnie z białkiem, tworząc antygen. Alternatywna hipoteza – koncepcja interakcji farmakologicznej z receptorem immunologicznym (*p-i concept*) – zakłada, że lek może oddziaływać bezpośrednio z receptorem immunologicznym (receptorem TCR lub cząsteczką HLA) i aktywować limfocyty T poprzez zmianę rowka wiążącego antygen (rowek MHC-peptyd) (np. abakawir wiążący się z HLA-B\*5701).

#### NADWRAŻLIWOŚĆ NIEALERGICZNA NA LEKI

Nadwrażliwość niealergiczną definiowana jest zwykle w sposób negatywny (poprzez niestwierdzenie mechanizmu immunologicznego) i może być wynikiem działania jednego z kilku, nie zawsze dobrze poznanych i często niemożliwych do potwierdzenia badaniami laboratoryjnymi mechanizmów:

- nieswoiste pobudzenie komórek tucznych lub bazofilów do uwolnienia mediatorów (tak działają np. opiaty, niektóre środki kontrastowe stosowane w radiologii lub wankomycyna),
- zahamowanie enzymu cyklooksygenazy (np. kwas acetylosalicylowy i inne NLPZ),
- gromadzenie się bradykininy (np. inhibitory konwertazy angiotensyny),
- aktywacja układu dopełniacza (np. protamina),
- wpływ na receptory prowadzący do uwolnienia neuro-mediatorów (np. β-adrenolityki).

Należy podkreślić, że większość leków może wywoływać objawy nadwrażliwości z udziałem mechanizmów zarówno immunologicznych, jak i nieimmunologicznych (np. NLPZ, jodowe środki kontrastowe), a w przypadku reakcji alergicznych – wskutek działania różnych mechanizmów (np. antybiotyki).

#### OGÓLNE ZASADY ROZPOZNAWANIA REAKCJI NIEPOŻĄDANYCH NA LEKI

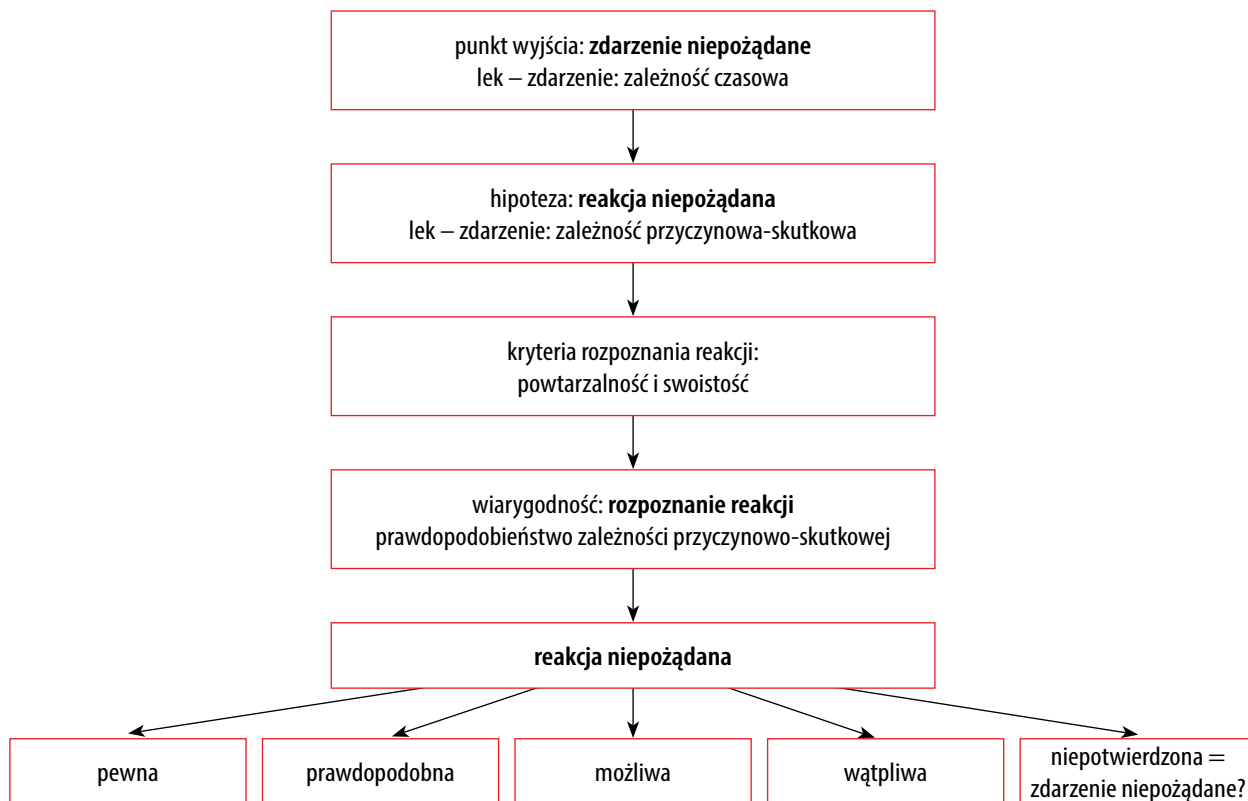
Dążąc do poprawy jakości rozpoznania nadwrażliwości na leki, warto uwzględnić zalecenia ośrodków monitorujących niepożądane działania leków. Szczególnie przydatna jest umiejętność odróżniania zależności czasowych (zdarzenia niepożądane) od przyczynowo-skutkowych (reakcje niepożądane). Dotyczy to także szacowania prawdopodobieństwa zależności przyczynowo-skutkowej między ekspozycją na lek i domniemaną reakcją [3].

#### NIEPOŻĄDANE REAKCJE TYPU B (REAKCJE NADWRAŻLIWOŚCI)

Zgodnie z obowiązującą definicją niepożądana reakcja typu B nie zależy od dawki i oczywistych właściwości farmakologicznych leku, przez co jest nieprzewidywalna (dotyczy to pierwszej reakcji – kolejną można przewidzieć, znając lek wyzwalający). W praktyce punktem wyjścia do rozpoznania takiej reakcji jest istotne klinicznie zdarzenie niepożądane, które z podejrzanym lekiem łączy jedynie zależność czasowa. Rozpoznanie reakcji niepożądanej wymaga przyjęcia hipotezy, że lek i zdarzenie łączy zależność przyczynowo-skutkowa. Przemawiają za tym następujące przesłanki:

- czas między ekspozycją na lek i zdarzeniem wskazuje na mechanizm reakcji,
- przyczyną zdarzenia nie jest choroba podstawowa, inne schorzenie, lek lub bodziec,
- odstawienie leku prowadzi do ustępowania objawów (*dechallenge*),
- zdarzenie zachodzi po każdej ekspozycji na lek (*rechallenge*).

Potwierdzenie tej hipotezy wymaga spełnienia przesłanek wskazujących na mechanizm, swoistość i powtarzalność reakcji na lek. Warto pamiętać, że rozpoznanie reakcji na lek może być: pewne, prawdopodobne, możliwe, wątpliwe lub niepotwierdzone. Należy także mieć świadomość, że brak możliwości potwierdzenia roli przyczynowej leku oznacza powrót do punktu wyjścia, czyli rozpoznania zdarzenia niepożądane. Nie wyklucza to wcale pojawienia się nowych przesłanek wskazujących na rolę przyczynową podejrzanego leku i powrotu do opisanego wyżej sposobu rozumowania [3] (ryc. 1).



RYCINA 1. Rozpoznanie reakcji niepożądanych

## NIEPOWODZENIA I KONTROWERSJE

### Trudności z identyfikacją leku wywołującego reakcję nadwrażliwości

Nieoczekiwane pojawienie się niepokojących objawów niepożądanych może zbiec się w czasie ze stosowaniem wielu leków, które są zazwyczaj odstawiane. Podejrzewając reakcję nadwrażliwości, należy przyjąć, że mogą za nią odpowiadać wszystkie odstawione leki. Rozwiązaniem zalecanym w takich sytuacjach jest wielokrotne zbieranie wywiadu, przy czym należy się koncentrować tylko na jednym leku. Dodatkowym źródłem informacji mogą być testy skórne ze wszystkimi podejrzanymi lekami. Testy te nie służą tylko wykrywaniu uczuleń. Wykonując test skórny z dostępnym preparatem, powinno się pamiętać, że wynik dodatni może być reakcją na jedną z substancji dodatkowych. Licząc się z wynikiem fałszywie dodatnim, badany preparat należy odpowiednio rozcieńczyć. Prawdziwie dodatni wynik testu z lekiem, który nie jest oczywistym źródłem potencjalnych alergenów (np. z makrolidem, tetracykliną lub aminoglikozydem), świadczy o nadreaktywności skóry o nieznanym mechanizmie. Uzasadnia więc umieszczenie takiego leku na czele listy leków podejrzanych o wywołanie reakcji nadwrażliwości [8]. Zdarza się, że test skórny z badanym lekiem wywołuje systemowe (uogólnione) objawy nadwrażliwości. Taki wynik testu

skórnego odpowiada wynikowi próby prowokacji i świadczy o rozpoznaniu swoistej nadwrażliwości [9]. Zdarzają się nieporozumienia dotyczące interpretacji wyników testów laboratoryjnych wykonywanych przesiewowo. Badane są wówczas leki, których pacjent nie przyjmował w okresie poprzedzającym zdarzenie. Wykrycie uczulenia na taki lek nie uprawdopodobnia rozpoznania nadwrażliwości [8]. Z kolei w sytuacji, w której badany lek podejrzewamy o wywołanie reakcji nadwrażliwości, wykrycie uczulenia jest przesłanką przemawiającą za takim rozpoznaniem. W przypadku podejrzenia nadwrażliwości na sulfonamid lub inny lek metabolizowany z udziałem N-acetylotransferazy warto określić genotyp i fenotyp acetylacji [10, 11]. Aby rozpoznać reakcję nadwrażliwości, należy zidentyfikować lek wywołujący jej objawy.

### Brak możliwości rozpoznania swoistej nadwrażliwości na lek

Identyfikacja leku wywołującego reakcję nadwrażliwości nie zawsze jest możliwa. Zdarza się to zazwyczaj wtedy, kiedy groźne objawy pierwszego zdarzenia zbiegają się w czasie ze stosowaniem wielu leków. Należy się wówczas liczyć ze względnymi (anafilaksja) lub bezwzględными przeciwwskazaniami (np. zespół Stevensa-Johnsona lub zespół Lyella) do testów skórnych i diagnostycznych prób prowokacji. W takiej sytuacji

warto poszukiwać dodatkowych przesłanek (powrót do wywiadu i dokumentacji medycznej). Przełomem bywa kolejne zdarzenie związane z zazwyczaj nieświadomym przyjęciem lub podaniem jednego z podejrzanych leków. Opisy nieudokumentowanych „reakcji nadwrażliwości” na antybiotyki należy oceniać krytycznie. Niejednokrotnie okazują się one opisami pojedynczych zdarzeń niepożądanych. Przykładami są przypadki anafilaksji, zespołu Kounisa, autoimmunologicznego zapalenia wątroby, śródmiąższowego zapalenia nerek, osutki z towarzyszącą eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS), zespołu nadwrażliwości indukowanego lekami (DIHS), zespołów Stevensa-Johnsona i Lyella [10, 12–15].

**Rozpoznanie reakcji nadwrażliwości na lek wpływa na decyzje kliniczne. Po oszacowaniu prawdopodobieństwa zależności przyczynowo-skutkowej rozpoznanie okazuje się pewne, prawdopodobne, możliwe, wątpliwe lub niepotwierdzone.**

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## PIŚMIENICTWO

- Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 43-61.
- Demoly P, Hillaire-Buys D. Classification and epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 345-56.
- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356: 1255-9.
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69: 420-37.
- Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 684-700.
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 35-44.
- Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-24.
- Przybilla G, Aberer W, Bircher AJ, et al. Allergological approach to drug hypersensitivity reactions. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 240-3.
- Aberer W, Bircher A, Romano A, et al.; European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854-63.
- Solensky R, Khan DA, Bernstein IL; Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 259-73.
- Gerber BO, Pichler WJ. The p-i concept: evidence and implications. In: *Drug Hypersensitivity*. Pichler WJ (ed.). Basel, Karger 2007: 66-83.
- Narayanan VS, Mamatha GP, Ashok L, Rajashekar N. Steven Johnson syndrome due to I.V Ceftriaxone – a case report. *Indian J Dent Res* 2003; 14: 220-3.
- Guharoy SR. Serum sickness secondary to ciprofloxacin use. *Vet Hum Toxicol* 1994; 36: 540-1.
- Grgurevic I, Pejisa V, Morovic-Vergles J, et al. Fatal toxic epidermal necrolysis and severe granulocytopenia following therapy with cefuroxime. *Acta Dermatovenerol Croat* 2008; 16: 133-7.
- Ridella M, Bagdure S, Nugent K, Cevik C. Kounis syndrome following beta-lactam antibiotic use: review of literature. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009; 8: 11-6.